

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP2004/004611

31.3.2004

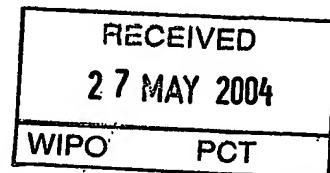
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 3月31日

出願番号  
Application Number: 特願2003-094504  
[ST. 10/C]: [JP2003-094504]

出願人  
Applicant(s): 協和醸酵工業株式会社

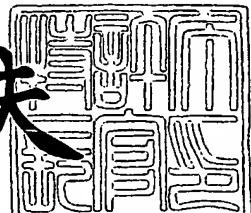


PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

2004年 5月13日

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3039720

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 H15-0334K7

【提出日】 平成15年 3月31日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/343 ACD

A61K 31/357 ACD

A61P 11/00

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 阿部 譲

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 三木 一郎

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醸酵工業株式会社

【代表者】 平田 正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

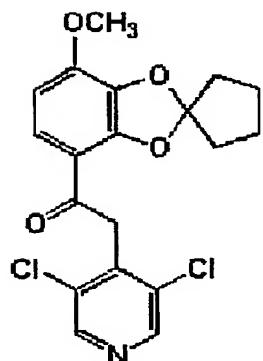
【書類名】 明細書

【発明の名称】 肺疾患治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



で表される 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症を呈する肺疾患の予防および／または治療剤。

【請求項2】 好中球性炎症を呈する肺疾患が慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫および慢性気管支炎からなる群より選ばれる疾患である請求項1記載の好中球性炎症を呈する肺疾患の予防および／または治療剤。

【請求項3】 好中球性炎症を呈する肺疾患が急性呼吸窮迫症候群(ARDS)または急性肺損傷(ALI)である請求項1記載の好中球性炎症を呈する肺疾患の予防および／または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症を呈する肺疾患の予防および／または治療剤に関する。

【0002】

### 【従来の技術】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は慢性的な好中球性炎症を特徴とした肺疾患であり [チェスト（Chest）、117巻、10s-14sページ（2000年）] 、気流閉塞をともなった慢性気管支炎、肺気腫、それらの複合した疾患等が含まれる [ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン（N. Engl. J. Med.）、343巻、269-280ページ（2000年）] 。慢性的な喫煙がその最大の病因であることは疫学的に明らかとされている。さらに病気の進行を抑制または病気を回復させる薬物も治療法もほとんど見出されていない。多い患者数、高い死亡率、大きい医療負担等によりCOPDは社会的問題に発展している [アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリーアンド・クリティカル・ケア・メディシン（Am. J. Respir. Crit. Care Med.）、163巻、1256-1276ページ（2001年）] 。

### 【0003】

1967年に成人呼吸窮迫症候群（Adult Respiratory Distress Syndrome）として報告された急性の呼吸困難は、その後小児においてもその急性の呼吸困難がみられることから、急性呼吸窮迫症候群（ARDS；Acute Respiratory Distress Syndrome）と改訂された。さらに、1994年にはアメリカン-ヨーロピアン・コンセンサス・カンファレンス・コミュッティ（American-European Consensus Conference Committee）により、急性肺損傷（ALI；Acute Lung Injury）とARDSの概念および診断基準が提唱された。ALIおよびARDSは、肺の炎症と肺血管透過性亢進を示す症候群であり、肺への直接的または間接的な誘因により惹起される急性の肺損傷であるが、低酸素血症が軽度のものをALI、低酸素血症の重篤なものをARDSとしている [アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリーアンド・クリティカル・ケア・メディシン（Am. J. Respir. Crit. Care Med.）、149巻、818-824ページ（1994年）] 。また、ALIおよびARDSは、臨床的、放射線学的および生理学的な異常を示し、これらは左心房圧または肺毛細血管圧の上昇に起因しない（共存してもよい）と定義されている。近年、ARDSおよびALIは肺毛細血管、肺胞等の破壊にもとづく、炎症病変として捉えられている。ARDSおよびALIの本質的な治療法は現在必ずしも確立しておらず、原因療法と呼吸不全対策、その他対症療法に終始する以外に方法はなく、新しい治療法の開発が望まれる [アメリカ

ン・ジャーナル・オブ・レスピラトリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (Am. J. Respir. Crit. Care Med.) 、149巻、818-824ページ (1994年) 、ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン (N. Engl. J. Med.) 、342巻、1334-1349ページ (2000年) 等]。

#### 【0004】

一方、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ [1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩をホスホジエステラーゼⅤ阻害剤として用いることが知られている (特許文献1参照)。

#### 【0005】

##### 【特許文献1】

国際公開第96/36624号パンフレット

#### 【0006】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ [1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症を呈する肺疾患、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI等の予防および/または治療剤を提供することにある。

#### 【0007】

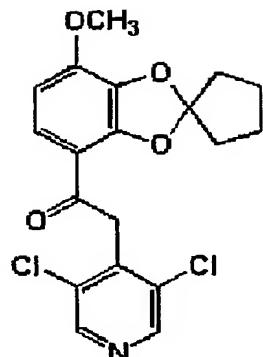
##### 【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の(1)～(3)に関する。

(1) 式(I)

#### 【0008】

## 【化2】



【0009】

で表される 7-[2-[(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] [以下、化合物(I)という] またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症を呈する肺疾患の予防および／または治療剤。

(2) 好中球性炎症を呈する肺疾患が慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫および慢性気管支炎からなる群より選ばれる疾患である上記(1)記載の好中球性炎症を呈する肺疾患予防および／または治療剤。

(3) 好中球性炎症を呈する肺疾患が急性呼吸窮迫症候群(ARDS)または急性肺損傷(ALI)である上記(1)記載の好中球性炎症を呈する肺疾患予防および／または治療剤。

【0010】

## 【発明の実施の形態】

本発明により、好中球性炎症を呈する肺疾患、COPD、肺気腫、慢性気管支炎等の気道障害や機能不全によって主として閉塞性の換気障害を伴う肺疾患、ARDS、ALI等の急性の肺損傷、びまん性汎細気管支炎、肺線維症等を予防および／または治療することができる。

【0011】

化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

化合物(I)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝

酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩があげられる。

#### 【0012】

次に、化合物（I）の製造方法について説明する。

化合物（I）は、W096/36624に記載の方法により製造することができる。

化合物（I）には、互変異性体等の立体異性体が存在し得るが、本発明の予防および／または治療剤には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

#### 【0013】

化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（I）を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の予防および／または治療剤に使用することができる。

#### 【0014】

次に、化合物（I）の薬理作用について実験例により具体的に説明する。

##### 実験例1：LPS誘発肺障害モデルにおける好中球の増加抑制作用

9週齢の雄性BALB/cマウス（日本チャールズ・リバー社、神奈川）に、呼吸器公用吸入剤アレバール（登録商標：株式会社アズウェル、大阪）を25%含む生理食塩水溶液（以下投与溶媒と記す）または投与溶媒に溶解した300 ng/mL のLPS（Sigma-Aldrich, MO, USA）0.1 mLを気管内投与し、気管内投与から6時間後に

気管支肺胞洗浄（以下BALと記す）を行った（それぞれ溶媒投与群、LPS投与群とする）。一方、化合物（I）およびLPSをそれぞれ1 mg/mLおよび300 ng/mLの濃度で投与溶媒に懸濁し（投与用懸濁液）、該投与用懸濁液0.1 mLを気管内に投与し、気管内投与から6時間後にBALを行った〔化合物（I）投与群〕。

### 【0015】

回収した気管支肺胞洗浄液（以下BALFと記す）を、それぞれ570×g、10分間、4°Cで遠心分離した後、上清を除き、ペレットを得た。ペレットを0.1 mLの生理食塩液に再懸濁し、全自動血球計数器セルタックα（日本光電、東京）を用いて総白血球細胞数を計数した。計数した後、残ったペレット約0.05 mLに生理食塩液を0.2 mL加え、サイトスピン3（Shandon, Pittsburgh, PA, USA）を用いて塗沫標本を作成した。塗沫標本を自動染色装置（オムロン、京都）でライト染色（MICROX用染色液、オムロン）した後、顕微鏡下（400倍）で細胞数を計数した。細胞数は、マクロファージ、好中球およびリンパ球を区別して合計300個まで計数し、それぞれの細胞の割合を算出した（式1）。好中球数は、上記で算出した好中球の割合と総白血球細胞数から求めた（式2）。化合物（I）による好中球数の増加抑制率は、式3により求めた。なお、本実験での全ての個体においてBALF中の細胞は、ほぼマクロファージ、好中球およびリンパ球で構成されており、好酸球、好塩基球およびその他の細胞はほとんど観察されなかった。

### 【0016】

好中球数に関する結果を第1表に示す。好中球数は平均値±標準誤差で示した。

### 【0017】

#### 【数1】

$$\text{式1：細胞の割合(%)} = \frac{\text{顕微鏡下で計数した細胞数}}{300} \times 100$$

$$\text{式2：好中球数} = \text{総白血球細胞数} \times \text{好中球細胞の割合(%)}/100$$

$$\text{式3：好中球数の増加抑制率(%)} =$$

$$1 - \frac{\text{化合物(I)投与群の好中球数} - \text{溶媒投与群の好中球数}}{\text{LPS投与群の好中球数} - \text{溶媒投与群の好中球数}} \times 100$$

## 【0018】

【表1】

第 1 表

投与群	用量 (mg/匹)	N数 (匹)	好中球数 ( $\times 10^5$ cells/BALF)		好中球数の 増加抑制率(%)
			好中球数	好中球数の 増加抑制率(%)	
溶媒	-	6	0.04	± 0.01	-
LPS	-	5	1.31	± 0.19	-
化合物 (I)	0.1	6	0.72	± 0.22	47%

## 【0019】

溶媒投与群と比較してLPS投与群では、BALF中の好中球数が顕著に増加した。一方、化合物 (I) 投与群では、LPS投与群と比較して好中球数の増加が抑制された。

つまり、化合物 (I) を投与することにより肺への好中球の浸潤が抑制された。

## 【0020】

なお、COPDの発症原因として喫煙が挙げられており [アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (Am. J. Respir. Crit. Care Med.) 、163巻、1256-1276ページ (2001年) ] 、タバコの煙に含有されているリポポリサッカライド (LPS) が、COPD発症に関与していることが示唆されている [チェスト (Chest) 、115巻、829-835ページ (1999年) ] 。また、LPSを気管内投与した場合、肺における好中球浸潤、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF) -  $\alpha$  や強力な好中球遊走因子であるマクロファージ炎症蛋白質 (MIP-2) 等の増加等が観察されている [アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (Am. J. Physiol.) 、276巻、L736-L743ページ (1999年) ] 。これらの症状は、COPD患者で見られる症状 [トレンドス・イン・ファルマコロジカル・サイエンシス (Trends in Pharmacol. Sci.) 、19巻、415-423ページ (1998年) ] と同様の症状である。従ってLPS誘発肺障害モデルはCOPDの動物モデルとして有効であると考えられる。

### 【0021】

COPD患者のBALF [アメリカン・レビュー・オブ・レスピラトリー・ディジズ (Am. Rev. Respir. Dis.)、140巻、1527-1537ページ (1989年) ] や喀痰 [アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (Am. J. Respir. Crit. Care Med.)、153巻、530-534ページ (1996年) ] 中には、多くの好中球が認められ、喀痰中 [アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (Am. J. Respir. Crit. Care Med.)、153巻、530-534ページ (1996年) ] または気管支粘膜中 [アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (Am. J. Respir. Crit. Care Med.)、158巻、1277-1285ページ (1998年) ] の好中球数が多い患者ほど気道閉塞は悪化している。また、好中球が放出するエラスターーゼを動物に投与すると肺気腫様の症状を誘導する [ユーロピアン・レスピラトリー・ジャーナル (Eur. Respir. J.)、132巻、1155-1161ページ (1985年) ] 。これらのことから、好中球の肺への浸潤を抑制することにより、例えばCOPD、肺気腫、慢性気管支炎等の治療が可能であると考えられる。

### 【0022】

また、LPS誘発肺障害モデルは好中球性の炎症を呈することからARDSまたはALIの動物モデルとしても有効であると考えられている [ラボラトリー・アニマルズ (Lab. Anim.)、26巻、29-37ページ (1992年) 、アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリー・セル・アンド・モレキュラー・バイオロジー (Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.)、16巻、267-274ページ (1997年) 、インフランメーション (Inflammation)、23巻、263-274ページ (1999年) ] 。

### 【0023】

つまり、ARDSおよびALIの病態においても肺への好中球の集積が認められており [カレント・オピニオン・イン・クリティカル・ケア (Curr. Opin. Crit. Care)、342巻、1334-1349ページ (2000年) ] 、それを制御することによりARDSおよびALI等の治療が可能であると考えられる。

以上のことから、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、例えばCOPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI等の予防および／または治療剤として

有効であると考えられる。

#### 【0024】

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。

#### 【0025】

また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内、吸入等の非経口をあげることができる。

#### 【0026】

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤、吸入剤等があげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖、マンニット等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

#### 【0027】

注射剤は、液剤、乳剤、懸濁剤等の液状で用いられ、好ましくは受容者の血液と等張である活性成分を含む滅菌水性剤からなる。これら液剤、乳剤および懸濁剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて調製できる。さらに必要に応じて、上記に例示した希釈剤、防腐剤、フレーバー類、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

#### 【0028】

また、吸入剤は活性成分を粉末または液状にして、吸入噴射剤または担体中に

配合し、適当な吸入容器に充填することにより製造される。また上記活性成分が粉末の場合は通常の機械的粉末吸入器を、液状の場合はネプライザー等の吸入器をそれぞれ使用することもできる。ここで吸入噴射剤としては従来公知のものを広く使用でき、フロン-11、フロン-12、フロン-21、フロン-22、フロン-113、フロン-114、フロン-123、フロン-142c、フロン-134a、フロン-227、フロン-C318、1,1,1,2-テトラフルオロエタン等のフロン系化合物、プロパン、イソブタン、n-ブタン等の炭化水素類、ジエチルエーテル等のエーテル類、窒素ガス、炭酸ガス等の圧縮ガス等を例示できる。さらに必要に応じて、上記に例示した希釈剤、防腐剤、フレーバー類、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

#### 【0029】

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度により異なるが、通常錠剤等の経口投与の場合、0.01mg～1g、好ましくは0.5～100mgを一日一回ないし数回投与する。吸入剤の場合、成人一人当たり1μg～1000mg、好ましくは0.05～100mgを、より好ましくは0.01～20mgを一日一回ないし数回投与する。静脈内投与等の非経口投与の場合、成人一人当たり1μg～100mg、好ましくは0.01～10mgを一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

#### 【0030】

以下に、本発明の態様を実施例で説明する。

#### 【0031】

##### 【実施例】

###### 実施例1：錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、

径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分20mgを含有する）を得る。

処方 化合物（I）	20 mg
乳糖	143.4mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6mg</u>
	200 mg

### 【0032】

#### 実施例2：注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物（I）1gを精製大豆油に溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2μmのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分2mgを含有する）を得る。

処方 化合物（I）	2 mg
精製大豆油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72mL</u>
	2.00mL

### 【0033】

#### 実施例3：ドライパウダー吸入剤

ジェットミル（A-0 JET；セイシン企業）を用いて、化合物（I）10gを空気圧5kg/cm<sup>2</sup>で1.5g/分間の送り速度で粉碎した（体積平均粒子径：5.7μm）。得られた化合物（I）の粉碎物と乳糖（Pharmatose325M；DMV社製）とを重量比1:5で混合し、ドライパウダー製剤を得た。該製剤は慣用のドライパウダー吸入器により、投与が可能である。

处方 化合物(I)	16.7 mg
<u>乳糖</u>	<u>83.3 mg</u>
	100 mg

### 【0034】

#### 【発明の効果】

本発明により、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症を呈する肺疾患、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI等の予防および／または治療剤が提供される。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 好中球性炎症を呈する肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、慢性気管支炎、急性呼吸不全症候群（ARDS）、急性肺損傷（ALI）等の予防および／または治療剤を提供すること。

【解決手段】 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症を呈する肺疾患、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、ARDS、ALI等の予防および／または治療剤を提供する。

【選択図】 なし

特願 2003-094504

出願人履歴情報

識別番号

[000001029]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏 名 協和醸酵工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**